



PCT

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/215, 31/22, 9/16, 9/20, 9/50		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/31361 (43) Date de publication internationale: 23 juillet 1998 (23.07.98)																														
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB98/00065</p> <p>(22) Date de dépôt international: 16 janvier 1998 (16.01.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/00479 17 janvier 1997 (17.01.97) FR</p> <p>(71) Déposant: LABORATOIRES FOURNIER S.A. [FR/FR]; 9, rue Petitot, F-21000 Dijon (FR).</p> <p>(72) Inventeurs: STAMM, André; 33 A, rue des Olives, F-67870 Griesheim (FR). SETH, Pawan; 10 Meryton, Irvine, CA 92612 (US).</p> <p>(74) Mandataires: POCHART, François etc.; Cabinet Hirsch-Desrousseaux-Pochart, 34, rue de Bassano, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>																															
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF FENOFIBRATE WITH HIGH BIOLOGICAL AVAILABILITY AND METHOD FOR PREPARING SAME</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DE FENOFIBRATE PRESENTANT UNE BIODISPONIBILITE ELEVEE ET SON PROCEDE DE PREPARATION</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (min)</th> <th>TABLETS OF INVENTION (%)</th> <th>Upenthal 200M (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2.5</td><td>0.1</td><td>0.1</td></tr> <tr><td>5</td><td>10.9</td><td>10.9</td></tr> <tr><td>7.5</td><td>40.4</td><td>40.4</td></tr> <tr><td>10</td><td>67.1</td><td>67.1</td></tr> <tr><td>12.5</td><td>77.3</td><td>77.3</td></tr> <tr><td>15</td><td>83.8</td><td>83.8</td></tr> <tr><td>20</td><td>88.7</td><td>88.7</td></tr> <tr><td>25</td><td>93.7</td><td>93.7</td></tr> <tr><td>30</td><td>95.0</td><td>95.0</td></tr> </tbody> </table>				Time (min)	TABLETS OF INVENTION (%)	Upenthal 200M (%)	2.5	0.1	0.1	5	10.9	10.9	7.5	40.4	40.4	10	67.1	67.1	12.5	77.3	77.3	15	83.8	83.8	20	88.7	88.7	25	93.7	93.7	30	95.0	95.0
Time (min)	TABLETS OF INVENTION (%)	Upenthal 200M (%)																															
2.5	0.1	0.1																															
5	10.9	10.9																															
7.5	40.4	40.4																															
10	67.1	67.1																															
12.5	77.3	77.3																															
15	83.8	83.8																															
20	88.7	88.7																															
25	93.7	93.7																															
30	95.0	95.0																															
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a fenofibrate composition with instant release comprising: (a) an inert water-soluble support coated with at least a film containing an active fenofibrate principle in micronised form with a size less than 20 µm, a hydrophilic polymer and optionally a surfactant; said hydrophilic polymer representing at least 20 wt.% of the weight of element (a), and (b) optionally one or several external phase(s) or film(s). The invention also concerns its method of preparation.</p>																																	

(57) Abrégé

L'invention a pour objet une composition de fénofibrate à libération immédiate comprenant: (a) un support inerte hydrosoluble recouvert d'au moins une couche contenant un principe actif fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 µm, un polymère hydrophile et éventuellement un tensio-actif; ledit polymère hydrophile représentant au moins 20 % en poids du poids de l'élément a); et (b) éventuellement une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s). L'invention a encore pour objet son procédé de préparation.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituannie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
BY	Bélarus	IS	Irlande	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	VN	Viet Nam
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande		
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Licchtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		

5

**COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DE FÉNOFIBRATE
PRÉSENTANT UNE BIODISPONIBILITÉ ÉLEVÉE ET
SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION**

10 La présente invention a pour objet une nouvelle composition pharmaceutique présentant une biodisponibilité élevée de par une dissolution supérieure et son procédé de préparation. La présente invention concerne plus particulièrement une composition pharmaceutique destinée à 15 une administration par voie orale, contenant un principe actif de faible solubilité aqueuse.

De nombreux principes actifs ont pour inconvénient de présenter une solubilité faible en milieu aqueux, donc de présenter un profil de dissolution insuffisant et par 20 conséquent une faible biodisponibilité dans l'organisme après administration orale. La dose thérapeutique devant être administrée doit donc être augmentée pour obvier cet inconvénient. C'est le cas notamment de nombreux principes actifs hypolipémiants, tels que ceux appartenant à la 25 famille des fibrates.

Le fénofibrate est un hypolipémiant bien connu de la famille des fibrates qui est commercialisé à divers dosages (100 et 300 mg, par exemple Secalip®), mais sous une forme conduisant à une faible biodisponibilité du principe actif. 30 En effet, du fait de sa faible hydrosolubilité, le fénofibrate est mal absorbé au niveau du tube digestif et présente par conséquent une biodisponibilité incomplète, irrégulière et souvent variable d'un individu à l'autre.

Pour améliorer le profil de dissolution du fénofibrate 35 et sa biodisponibilité et réduire ainsi la dose devant être administrée, il serait utile d'augmenter sa dissolution de manière à ce qu'elle puisse atteindre un niveau proche de 100%.

De plus pour le confort du patient, il est avantageux de rechercher une forme galénique ne nécessitant qu'une seule prise par jour qui permette un effet identique à celui obtenu lors de prises multiples.

5 Un procédé visant à améliorer la biodisponibilité du fénofibrate est décrit dans le brevet EP-A-0 330 532. Ce brevet décrit l'effet de la co-micronisation du fénofibrate avec un tensio-actif, par exemple du laurylsulfate de sodium pour améliorer la solubilité du fénofibrate et augmenter
10 ainsi sa biodisponibilité. Ce brevet enseigne que la co-micronisation du fénofibrate avec un tensioactif solide permet d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate de façon significativement plus importante que l'amélioration que l'on obtiendrait soit par addition d'un agent
15 tensioactif, soit en micronisant uniquement le fénofibrate, soit encore en mélangeant intimement le fénofibrate et le tensioactif micronisés séparément. La méthode de dissolution utilisée est la technique classique de la palette tournante (Pharmacopée Européenne): la cinétique de
20 dissolution du produit est mesurée dans un volume fixe de milieu de dissolution, agité par un dispositif standardisé; un essai a également été réalisé avec une technique alternative de la Pharmacopée Européenne, à savoir la méthode de la cellule à flux continu.

25 Ce procédé selon le brevet EP-A-0 330 532 conduit à une nouvelle forme galénique où le produit actif, co-micronisé avec un tensioactif solide, présente une dissolution du fénofibrate améliorée, donc une biodisponibilité augmentée, ce qui permet, à efficacité égale, une diminution de la dose
30 quotidienne de médicament: respectivement 67 mg et 200 mg au lieu de 100 mg et 300 mg.

Cependant, le procédé de préparation selon ce brevet n'est pas totalement satisfaisant dans la mesure où il ne conduit pas à une biodisponibilité complète du principe actif et il présente plusieurs inconvénients. La technique de co-micronisation du fénofibrate avec un tensio-actif solide améliore certes la dissolution de ce principe actif, mais cette dissolution reste incomplète.

Il existe donc un besoin pour améliorer la biodisponibilité du fénofibrate afin d'atteindre, dans des temps très courts, un niveau proche de 100% (ou, en tout cas, supérieur aux limites suivantes : 10% en 5 minutes, 20% en 10 minutes, 50% en 20 minutes et 75% en 30 minutes dans un milieu constitué de 1200 ml d'eau additionnée de 2% de Polysorbate 80 ou de 1000 ml d'eau additionnée de lauryl sulfate de sodium 0,025 molaire, avec une vitesse de rotation de la palette de 75 t/min), et ce même lorsque des milieux de dissolution à faible teneur en tensioactif sont utilisés.

La demanderesse a mis en évidence de façon surprenante qu'il est possible de résoudre ce problème par un nouveau procédé de préparation d'une composition pharmaceutique par pulvérisation d'une suspension du principe actif sur un support inerte hydrosoluble. La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques ainsi préparées.

On connaît déjà l'utilisation de polymère tel que la polyvinylpyrrolidone pour la fabrication de comprimés, à des concentrations de l'ordre de 0,5 à 5% en poids, au maximum de 10% en poids. Dans ce cas, la polyvinylpyrrolidone est utilisée comme liant. De même, on connaît l'utilisation de polymère tel que l'hydroxyméthylpropylméthylcellulose comme liant de granulation. Ainsi, EP-A-0 519 144 décrit des pellets d'une substance faiblement soluble, l'oméprazole, qui sont obtenus par pulvérisation sur des pellets inertes, dans un granulateur à lit fluidisé, d'une dispersion ou suspension de principe actif dans une solution contenant ledit polymère. Cependant, là encore, le polymère (HPMC et HPC) n'est utilisé qu'en tant que liant de granulation, en une quantité d'environ 50% en poids du poids du principe actif, ce qui compte tenu de la présence des pellets inertes de grande taille (environ 700 μ m) et de la quantité totale finale conduit à des teneurs finales en principe actif et en polymère très faibles, de l'ordre de quelque % à peine du poids du pellet final recouvert. Enfin, on remarquera que la dimension des pellets inertes dans ce document est assez élevée, ce qui dans le cas du fénofibrate conduirait à un

volume final de la formulation beaucoup trop grand pour une administration aisée par voie orale.

On connaît aussi l'utilisation de polymère tel que la polyvinylpyrrolidone pour la fabrication de "dispersions solides", obtenues en général par co-précipitation, co-fusion ou mélange en phase liquide suivie d'un séchage. Il s'agit dans ce cas d'une fixation du principe actif en microparticules isolées sur la polyvinylpyrrolidone, ce qui évite les problèmes de mauvais mouillage du solide et de réagglomération des particules. L'article "Stable Solid Dispersion System Against Humidity", par Kuchiki et al, Yakuzaigaku, 44, No.1, 31-37 (1984) décrit une telle technique de préparation de dispersions solides utilisant de la polyvinylpyrrolidone. Les quantités de PVP sont alors ici très importantes, et les rapports principe actif sur PVP sont compris entre 1/1 et 1/20. Dans ce cas cependant, il n'y a pas de support inerte.

On connaît encore d'après le document WO-A-96 01621 une composition à effet retard, comprenant un noyau inerte (silice dans tous les exemples) revêtu d'une couche comprenant le principe actif en mélange avec un polymère hydrophile, le rapport pondéral principe actif/polymère étant compris entre 10/1 et 1/2 et le rapport pondéral principe actif/noyau inerte étant compris entre 5/1 et 1/2, avec une couche externe pour conférer l'effet retard. Ces compositions peuvent être comprimées. Le polymère hydrophile peut être de la polyvinylpyrrolidone. Ce document décrit aussi un procédé de préparation de cette composition; par exemple dans un granulateur à lit fluidisé, on pulvérise une dispersion de principe actif dans une solution de polymère sur des noyaux inertes. Ce document n'a trait qu'à des compositions à effet retard, le problème technique à résoudre selon ce document étant la compression sans dommage pour la couche externe conférant l'effet retard.

Cependant, rien dans l'état de la technique n'enseigne ni ne suggère la présente invention.

Ainsi, la présente invention fournit une composition de fénofibrate à libération immédiate comprenant:

- (a) un support inerte hydrosoluble recouvert d'au moins une couche contenant du fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 µm, un polymère hydrophile et éventuellement un tensio-actif; ledit polymère hydrophile représentant au moins 20% en poids du poids de l'élément a); et
- (b) éventuellement une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s).

Selon un mode de réalisation, un tensio-actif est présent avec le fénofibrate et le polymère hydrophile.

L'invention fournit aussi une composition comprenant du fénofibrate présentant une dissolution d'au moins 10% en 5 minutes, 20% en 10 minutes, 50% en 20 minutes et 75% en 30 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 t/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué d'eau avec 2% en poids de polysorbate 80 ou un milieu de dissolution constitué d'eau avec 0,025 M de laurylsulfate de sodium.

L'invention a encore pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention comprenant les étapes de:

- (a) préparation d'une suspension de fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 µm, dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif;
- (b) application de la suspension de l'étape (a) sur un support inerte hydrosoluble;
- (c) éventuellement enrobage des granulés ainsi obtenus par une ou plusieurs phase(s) ou couche(s).

L'étape (b) est mise en oeuvre de préférence dans un granulateur à lit fluidisé.

Le procédé peut comporter une étape de compression des produits obtenus à l'étape (b) ou (c), avec ou sans excipients supplémentaires.

L'invention a encore pour objet une suspension de fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 µm, dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif.

5 La présente invention est décrite plus en détail dans la description qui suit, en référence aux dessins annexés, dans lesquels:

- la figure 1 est une représentation graphique d'une étude comparative du profil de dissolution d'une composition selon 10 la présente invention et de celui du Lipanthyl® 200 M;
- la figure 2 est une représentation graphique d'une étude comparative du profil de dissolution d'une composition selon la présente invention et de celui de produits pharmaceutiques disponibles sur le marché allemand;

15 On entend, dans le cadre de la présente invention, par l'expression "sous forme micronisée" une substance se trouvant sous une forme particulaire, la dimension des particules étant inférieure ou égale à environ 20 µm.

20 Avantageusement, cette dimension est inférieure ou égale à 10µm.

On entend, dans le cadre de la présente invention par "support inerte hydrosoluble" tout excipient, généralement hydrophile, pharmaceutiquement inerte, cristallin ou amorphe, sous une forme particulaire, ne conduisant pas à 25 une réaction chimique dans les conditions opératoires utilisées, et qui est soluble dans un milieu aqueux, notamment en milieu acide gastrique. Des exemples de tels excipients sont les dérivés de sucres, tels que lactose, saccharose, de l'amidon hydrolysé (malto-dextrine), etc.. 30 Des mélanges sont aussi appropriés. La dimension particulaire unitaire du support inerte hydrosoluble peut être par exemple comprise entre 50 et 500 microns.

On entend, dans le cadre de la présente invention par "polymère hydrophile" toute substance de poids moléculaire 35 élevé, (par exemple supérieur à 300) ayant une affinité suffisante pour l'eau pour s'y dissoudre ou y former un gel. Des exemples de tels polymères sont : polyvinylpyrrolidone, poly(alcool vinylique), hydroxypropylcellulose, hydroxy-

méthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, gélatine, etc.. Des mélanges de polymères sont aussi appropriés.

Le polymère hydrophile préféré est la polyvinylpyrrolidone (PVP). La PVP utilisée dans le cadre de 5 la présente invention présente par exemple un poids moléculaire compris entre 10 000 et 100 000, de préférence par exemple entre 20 000 et 55 000.

Le terme "tensio-actif" tel qu'utilisé dans le cadre de la présente invention est utilisé dans son sens classique. 10 Tout tensio-actif peut être utilisé, qu'il soit amphotère, non-ionique, cationique ou anionique. Des exemples de tels tensio-actifs sont : sodium lauryl sulfate, monooléate, monolaurate, monopalmitate, monostéarate ou un autre ester de sorbitanne polyoxyéthyléné, dioctylsulfosuccinate de 15 sodium (DOSS), lécithine, alcool stéarylque, alcool cétostéarylque, cholestérol, huile de ricin polyoxyéthylénée, glycérides d'acides gras polyoxyéthylénés, poloxamer®, etc.. Des mélanges de tensio-actifs sont aussi appropriés.

20 Le tensio-actif préféré est le laurylsulfate de sodium, qui peut être co-micronisé avec le fénofibrate.

Les compositions selon l'invention peuvent en outre contenir tout excipient classiquement utilisé dans le domaine pharmaceutique et chimiquement compatible avec le 25 principe actif, tels que les agents liants, les charges, les pigments, les agents de désintégration, les lubrifiants, les agents mouillants, les tampons, etc. On peut citer à titre d'exemple de tels excipients utilisables dans la présente invention: cellulose microcristalline, lactose, amidon, 30 silice colloïdale, talc, esters de glycérol, stéaryl fumarate de sodium, dioxyde de titane, stéarate de magnésium, acide stéarique, polyvinyl pyrrolidone réticulée (AC DI SOL®), carboxyméthylamidon (Explotab®, Primojel®), hydroxypropyl-cellulose, hydroxyméthylcellulose, hydroxy- 35 propylméthylcellulose, gélatine, etc..

On entend par "phase ou couche externe" dans le cadre de la présente invention tout revêtement sur l'élément (a) avec le principe actif (formant un "noyau"). En effet, il peut être intéressant de disposer une ou plusieurs phase(s)

ou couche(s) au-dessus du noyau revêtu. L'invention couvre ainsi un noyau unique avec une couche, mais aussi plusieurs noyaux dans une phase comme dans le cas de comprimés formés à partir de "noyaux" mélangés avec une phase. Par "phase ou 5 couche externe" dans le cadre de la présente invention, on n'entend pas les revêtements conférant un effet retard à la composition.

Cette couche externe comprend des excipients classiques.

10 On peut aussi disposer une couche comprenant des adjuvants pour la fabrication de comprimés. Selon ce mode de réalisation, la couche externe comprend un agent de désintégration et par exemple un lubrifiant; les granulés ainsi recouverts et mélangés peuvent alors être facilement 15 comprimés et se désintègrent facilement dans l'eau.

Les compositions selon la présente invention comprennent en général, par rapport au poids total de la composition hors phase ou couche externe, un support inerte hydrosoluble représentant de 10 à 80% en poids, de 20 préférence 20 à 50% en poids, le fénofibrate représentant de 5 à 50% en poids, de préférence 20 à 45% en poids, le polymère hydrophile représentant de 20 à 60% en poids, de préférence 25 à 45% en poids, le tensio-actif représentant de 0 à 10% en poids, de préférence 0,1 à 3% en poids..

25 La couche ou phase externe, s'il y en a une, peut représenter jusqu'à 80% en poids du poids total, de préférence jusqu'à 50% en poids.

Le polymère hydrophile est présent de préférence en plus de 25% en poids, par rapport au poids de l'élément a).

30 Le rapport pondéral fénofibrate/polymère hydrophile peut être compris, par exemple entre 1/10 et 4/1, de préférence par exemple entre 1/2 et 2/1.

Quand un tensio-actif est utilisé, le rapport pondéral tensio-actif/polymère hydrophile peut être compris, par 35 exemple entre 1/500 et 1/10, de préférence par exemple entre 1/100 et 5/100.

Selon un mode de réalisation, la composition selon la présente invention se présente sous la forme de comprimés.

Ce comprimé résulte avantageusement de la compression d'éléments (a) (sous forme de granulés) avec une phase externe.

Selon un autre mode de réalisation, la composition 5 selon la présente invention se présente sous la forme de granulés enfermés dans une gélule, par exemple de gélatine, ou dans un sachet.

Les compositions selon la présente invention sont particulièrement appropriées pour l'administration par voie 10 orale des principes actifs.

La composition selon la présente invention est préparée par un nouveau procédé comprenant la pulvérisation sur les noyaux inertes d'une suspension de principe actif sous forme micronisée dans une solution d'un polymère hydrophile et 15 éventuellement de tensio-actif.

Lorsqu'un tensio-actif est présent, le principe actif peut être co-micronisé avec le tensio-actif. On utilise avec avantage la technique selon le document EP-A-0 330 532.

Le procédé selon l'invention consiste à utiliser le 20 principe de la technique de granulation en lit fluidisé, mais avec des produits de départ spécifiques, afin d'aboutir à un profil de dissolution amélioré et ainsi à une biodisponibilité élevée. En particulier, l'invention fait emploi d'une suspension du principe actif micronisé dans une 25 solution d'un polymère hydrophile et éventuellement d'un tensio-actif.

La technique de granulation en lit fluidisé est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour préparer des gélules ou des comprimés. De façon classique 30 selon l'art antérieur, une poudre ou un mélange de poudres (principe actif + excipients) est mis en suspension en lit fluidisé dans le granulateur, et une solution contenant un liant et éventuellement un tensio-actif est pulvérisée sur ce lit pour former des granulés. La technique de granulation 35 en lit fluidisé est bien connue de l'homme de l'art qui se rapportera aux ouvrages de référence, par exemple à l'ouvrage "Die Tablette", de Ritschel, Ed. Cantor Aulendorf, pages 211-212.

L'invention, comme il a été indiqué, comprend la pulvérisation sur un support inerte, d'une suspension de principe actif micronisé avec un polymère hydrophile. A l'issue de la granulation, le granulé qui est formé est constitué de cristaux par ex. de lactose, isolés (ou éventuellement agglomérés entre eux par la solution de pulvérisation), et des particules de principe actif et de PVP collés à la surface des cristaux. Le granulé pourrait de même être constitué de cristaux revêtus agglomérés entre eux, voire même d'un tel agglomérat à nouveau revêtu.

Les compositions selon l'invention peuvent aussi être préparées par d'autres procédés, par exemple par pulvérisation de la solution de principe actif micronisé sur le support inerte hydrosoluble.

Les granulés ainsi obtenus peuvent, si cela est souhaité, être enrobé d'une couche externe ou compacté en des comprimés ou former des agglomérats.

La ou les couche(s) externe(s) est(sont) appliquée(s) par des techniques de revêtement classiques, telles que par revêtement dans une cuve ou en lit fluidisé.

Lorsque le granulé obtenu (ultérieurement revêtu ou non) est compacté pour former des comprimés, cette étape peut être mise en oeuvre par toute technique classique appropriée, par exemple sur machine à comprimer alternative ou rotative.

Le produit de départ important est la suspension de principe actif. Cette suspension est préparée par mise en suspension du principe actif micronisé dans une solution, comprenant le polymère hydrophile et éventuellement un agent tensioactif en solution dans un solvant. Si un tensio-actif est utilisé, il est mis en solution dans le solvant (bécher + agitateur magnétique ou agitateur à pales). Ensuite le polymère hydrophile (PVP) est dispersé sous agitation dans la solution précédemment obtenue. Selon la solubilité du polymère, celui-ci se dissout dans la solution ou forme un gel ou une suspension plus ou moins épais(se). Sous agitation toujours, le principe actif micronisé est dispersé en pluie dans la solution ou suspension précédente pour former une suspension homogène. On peut intervertir l'ordre

de ces étapes. Le solvant utilisé peut être aqueux ou organique (par exemple éthanol). On utilise par exemple de l'eau déminéralisée.

La concentration en principe actif dans la suspension est de 5 1 à 40% en poids, de préférence 10 à 25%.

La concentration en polymère hydrophile dans la suspension est de 5 à 40% en poids, de préférence 10 à 25%.

La concentration en tensio-actif dans la suspension est de 0 à 10% en poids, de préférence inférieure à 5%.

10 L'invention a aussi pour objet cette nouvelle suspension.

Sans vouloir être liée par une théorie, la demanderesse pense que ce nouveau procédé, par l'utilisation d'une suspension du principe actif micronisé dans une solution de polymère hydrophile, permet l'obtention d'une composition nouvelle dans laquelle le principe actif est sous forme non-réagglomérée.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

20 Exemple 1 Préparation d'une composition pharmaceutique de fénofibrate selon l'invention.

On prépare une composition contenant en tant qu'élément a) du fénofibrate micronisé, de la Plasdone®, du Capsulac® et du lauryl sulfate de sodium.

25 Le fénofibrate micronisé présente une dimension particulaire d'environ 5µm, telle que mesurée à l'aide d'un compteur Coulter.

Le Plasdone K25® correspond à une polyvinylpyrrolidone PVP ISP et le Capsulac 60® (MEGGLE) correspond à un lactose 30 monohydrate à gros cristaux (taille de particules entre 100 et 400 µm).

Le laurylsulfate de sodium (7g) est dissous dans l'eau (eau déminéralisée, 1750g) et le fénofibrate micronisé (350g) est mis en suspension dans le mélange obtenu (par exemple à l'aide d'un agitateur à hélice à 300 t/min, pendant 10 minutes, puis à l'aide d'un agitateur Ultra Turrax à 10 000 t/min, pendant 10 minutes). On ajoute ensuite sous agitation la PVP (350g), l'agitation (agitateur à hélice) étant poursuivie jusqu'à dissolution de cette

dernière (30 minutes). L'ensemble est passé sur un tamis (taille 350 µm) pour éliminer d'éventuels agglomérats.

Séparément, le lactose (400g) est mis en suspension dans un granulateur en lit d'air fluidisé (type Glatt® GPCG1 - Top Spray ou équivalent) et on le porte à une température de 40°C.

La suspension de fénofibrate est pulvérisée sur le lactose. Cette étape est réalisée dans les conditions suivantes: pression de pulvérisation: 2,1 bar; débit d'air 10 70 m³/h, température d'arrivée d'air: 45°C; température de sortie d'air: 33°C; température produit: 34°C; durée de pulvérisation: 3 h.

Le granulé ainsi obtenu peut être mis en gélules ou transformé en comprimés. Toute technique classique 15 appropriée de préparation de telles formulations galéniques peut être utilisée.

Pour la transformation en comprimés, on ajoute à 191g de granulés obtenus (par exemple à l'aide d'un mélangeur type mélangeur-malaxeur, mélangeur planétaire, ou mélangeur 20 par retournement) la phase externe présentant la composition suivante:

- 56g de Polyplasdone XL® (polyvinylpyrrolidone réticulée, ISP, telle que décrite dans la pharmacopée US "USP - NF" sous le nom de crospovidone, MW moyen > 1000000);
- 25 - 88g d'Avicel® PH200 (Cellulose microcristalline);
- 3,5g de stéaryl fumarate de sodium (Mendell, U.S.A.); et
- 2g d'Aerosil® 200 (silice colloïdale).

La polyvinylpyrrolidone réticulée, la cellulose microcristalline, le stéaryl fumarate de sodium et la silice 30 colloïdale sont des agents respectivement de désintégration, liant, lubrifiant et d'écoulement.

L'obtention du comprimé peut s'effectuer sur une machine à comprimer alternative (par exemple Korsch EKO) ou rotative (par ex. Fette Perfecta 2).

On obtient ainsi des comprimés présentant la composition suivante, exprimée en mg:

- élément (a) :

5	Fénofibrate micronisé	100,0
	PVP	100,0
	Lactose	114,3
	Laurylsulfate de sodium	2,0

- phase (ou couche) externe :

10	PVP réticulée	92,7
	Cellulose microcristalline	145,7
	Stéryl fumarate de sodium	5,8

Silice colloïdale 3,3

Exemple 2: Dissolution d'une composition selon l'invention et d'une composition selon l'art antérieur.

15 a) milieu de dissolution et protocole pour la mesure de la dissolution.

On recherche un milieu de dissolution qui soit discriminant, c'est-à-dire que deux produits ayant des profils de dissolution très différents dans le suc gastrique présenteront des courbes de dissolution très différentes.

20 On utilise à cette fin un milieu aqueux contenant un tensio-actif, à savoir le Polysorbate 80 (mono oléate de sorbitane polyoxyéthyléné). Ce tensio-actif est facilement disponible auprès de plusieurs fournisseurs, fait l'objet d'une monographie dans les pharmacopées, et est aisément à mettre en œuvre (produit liquide soluble dans l'eau). D'autres tensioactifs comme le lauryl sulfate de sodium peuvent également être utilisés.

25 On utilise la méthode de la palette tournante (Pharmacopée Européenne) dans les conditions suivantes: volume du milieu: 1200 ml; température du milieu: 37°C; vitesse de rotation de la palette: 75 t/min; prélèvements: toutes les 2,5 minutes. La détermination de la quantité dissoute est effectuée par spectrophotométrie. Les essais 30 sont répétés à 6 reprises.

35 b) résultats.

La composition selon l'invention consiste en deux comprimés dosés à 100 mg de fénofibrate environ, préparés selon l'exemple 1.

La composition selon l'art antérieur est du Lipanthyl ® 200 M de Laboratoires Fournier, dosé à 200 mg de fénofibrate (correspondant à des gélules de 200 mg de fénofibrate co-micronisé avec du laurylsulfate de sodium, et 5 renfermant du lactose, de l'amidon pré-gélatinisé de la polyvinylpyrrolidone réticulée et du stéarate de magnésium, conformément à l'enseignement du brevet EP-A-0 330 532).

Les résultats obtenus sont représentés graphiquement à la figure 1, sur laquelle sont indiqués le pourcentage de 10 dissolution et entre parenthèses l'écart type observé.

Ces résultats montrent clairement que les compositions selon la présente invention présentent un profil de dissolution nettement supérieur à celui des compositions selon l'art antérieur.

15 Ces résultats montrent aussi clairement qu'avec les compositions selon l'invention, l'écart type observé est nettement plus faible qu'avec les compositions selon l'art antérieur.

20 Exemple 3: Etude de la biodisponibilité des compositions selon la présente invention et de compositions selon l'art antérieur.

Un essai de biodisponibilité sur volontaires sains a été mené.

Les compositions testées sont les suivantes :

25 - composition selon l'invention: des gélules contenant les granulés préparés selon l'exemple 1, et dosées à 200 mg de fénofibrate.

- première composition selon l'art antérieur: Lipanthyl ® 200 M de Laboratoires Fournier, dosé à 200 mg de 30 fénofibrate, identique à celle de l'exemple précédent.

- seconde composition selon l'art antérieur: Secalip ® en gélules (300 mg de fénofibrate sous forme de 3 gélules à 100mg).

35 L'étude a été réalisée sur 6 volontaires sains recevant une dose unique de fénofibrate, avec une période de repos de 6 jours minimum entre les administrations. Les échantillons pour analyse pharmacocinétique sont recueillis après chaque administration au temps : 0,5; 1 h; 2 h; 3 h; 4 h; 5 h; 6 h; 8 h; 10 h; 12 h; 24 h; 36 h; 48 h; 72 h et 96 heures après

la prise du médicament. La teneur en acide fénofibrique dans le plasma est mesurée sur chaque échantillon.

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 1 ci-dessous.

5

Tableau 1

Produit	Dose (mg)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC 0-t ($\mu\text{g}.\text{h}/\text{ml}$)	AUC 0- ∞ ($\mu\text{g}.\text{h}/\text{ml}$)
Invention	200	5,4	6	23	148	162
Secalip® 100	3 x 100	1,1	25	39	53	56
Lipanthyl® 200M	200	1,6	8,3	41	71	92

Cmax: Concentration plasmatique maximale

10 t_{max}: temps nécessaire pour atteindre le Cmax

t_{1/2}: Demi vie plasmatique

AUC 0- t: Aire Sous la Courbe de 0 à t

AUC 0 - ∞ : Aire Sous la Courbe de 0 à l' ∞

15 Ces résultats montrent clairement que les compositions selon la présente invention, présentant un profil de dissolution amélioré par rapport aux compositions de l'art antérieur, conduisent à une biodisponibilité du principe actif qui est nettement supérieure à celle obtenue dans le cas des compositions selon l'art antérieur.

20 Exemple 4 Comparaison du profil de dissolution des compositions selon l'invention avec celui de produits actuellement sur le marché en Allemagne

Sur le marché allemand on trouve des formulations de 25 fénofibrate à action immédiate ou à action prolongée. Comme en France, les formes à 100 & 300 mg (classiques) coexistent avec des formes à 67 et 200 mg (à biodisponibilité améliorée, selon l'enseignement du brevet EP-A-0 330 532).

30

Ces produits sont les suivants:

- Fénofibrate - Ratiopharm; Ratiopharm - Ulm;
Gélules;
Composition: Fénofibrate 100 mg;
Excipients: Lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, colorant E 171, gélatine.
- Durafenat; Durachemie - Wolfrathausen;
Gélules;
Composition: Fénofibrate 100 mg;
Excipient: Lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, colorant E 171, gélatine.
- Normalip pro; Knoll - Ludwigshaffen;
Gélules;
Composition: Fénofibrate 200 mg;
Excipients: Crospovidone, gélatine, lactose monohydrate, stéarate de magnésium, amidon de maïs, laurylsulfate de sodium, colorants E 132 et E 171.

On effectue une comparaison entre:

- le comprimé selon l'invention tel que préparé selon l'exemple 1 (2 x 100 mg) ;
- le Normalip pro ® (200 mg) ;
- le Lipanthyl ® 200 M (200 mg) (selon l'exemple précédent) ;
- le Fénofibrate Ratiopharm® (2 x 100 mg) ;
- le Durafenat ® (2 x 100 mg) .

Les tests sont mis en oeuvre dans les mêmes conditions que dans les exemples précédents. Les résultats sont reportés figure 2.

Ces résultats montrent clairement que les compositions selon l'invention présentent une dissolution nettement améliorée par rapport aux compositions selon l'art antérieur.

Bien entendu, la présente invention n'est pas limitée aux modes de réalisation décrits mais est susceptible de nombreuses variantes aisément accessibles à l'homme de l'art.

REVENDICATIONS.

1. Composition de fénofibrate à libération immédiate comprenant:

5 (a) un support inerte hydrosoluble recouvert d'au moins une couche contenant le fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 µm, un polymère hydrophile et éventuellement un tensio-actif; ledit polymère hydrophile représentant au moins 20% en poids du poids de l'élément a);

10 et

(b) éventuellement une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s).

2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle un tensio-actif est présent avec le fénofibrate et le polymère hydrophile.

15 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le polymère hydrophile est de la polyvinylpyrrolidone.

20

4. Composition selon la revendication 2 ou 3, dans laquelle le fénofibrate et le tensio-actif sont co-micronisés.

25

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans laquelle le tensio-actif est du laurylsulfate de sodium.

30

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le polymère hydrophile est présent en plus de 25% en poids.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle le rapport pondéral fénofibrate/polymère hydrophile est compris entre 1/10 et 4/1.

35

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le rapport pondéral fénofibrate/polymère hydrophile est compris entre 1/2 et 2/1.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle par rapport au poids de l'élément a), le support inerte hydrosoluble représente de 10 à 80% en poids, le fénofibrate représente de 5 à 50% en poids, le polymère hydrophile représente de 20 à 60% en poids, le tensio-actif représente de 0 à 10% en poids.
- 10 10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle par rapport au poids de l'élément a), le support inerte hydrosoluble représente de 20 à 50% en poids, le fénofibrate représente de 20 à 45% en poids, le polymère hydrophile représente de 25 à 45% en poids, le tensio-actif représente de 0,1 à 3% en poids.
- 15 11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la dimension particulière unitaire du support inerte hydrosoluble est comprise entre 50 et 500 microns.
- 20 12. Composition de fénofibrate à libération immédiate présentant une dissolution d'au moins 10% en 5 minutes, 20% en 10 minutes, 50% en 20 minutes et 75% en 30 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 t/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué d'eau avec 2% en poids de polysorbate 80 ou 0,025M de lauryl sulfate de sodium.
- 25 13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, sous forme de comprimé.
- 30 14. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant les étapes de:
- 35 (a) préparation d'une suspension de fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 µm, dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif;
- (b) application de la suspension de l'étape (a) sur un support inerte hydrosoluble;

(c) éventuellement enrobage des granulés ainsi obtenus par une ou plusieurs phase(s) ou couche(s).

15. Procédé selon la revendication 14, dans lequel l'étape
5 (b) est mise en oeuvre dans un granulateur à lit fluidisé.

16. Procédé selon la revendication 14 ou 15, comprenant l'étape de compression des produits obtenus à l'étape (b) ou (c).

10

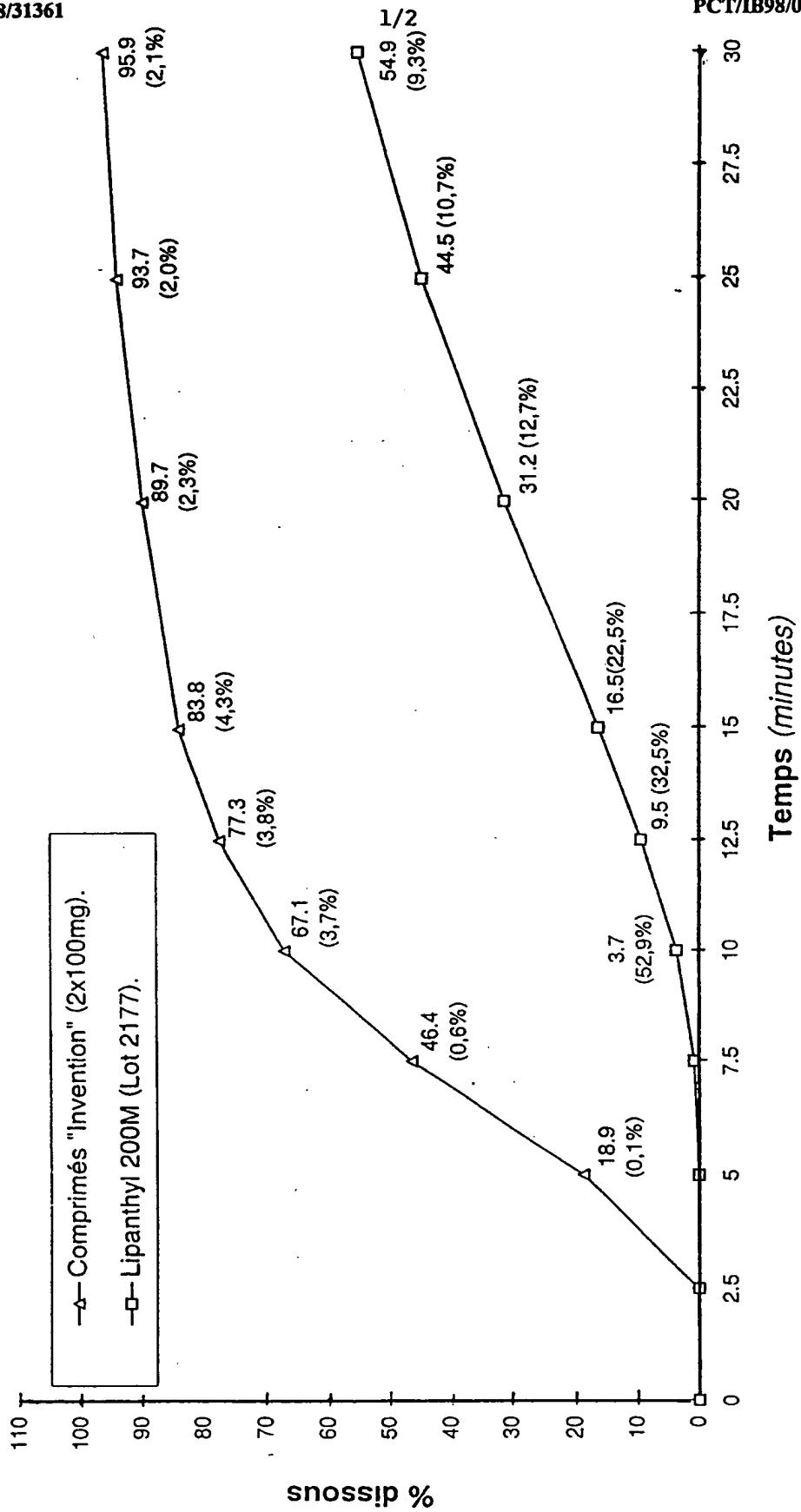
17. Suspension de fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 µm, dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif.

15 18. Suspension de fénofibrate selon la revendication 17, dans laquelle la concentration en fénofibrate est de 1 à 40% en poids, de préférence 10 à 25%.

20 19. Suspension de fénofibrate selon la revendication 17 ou 18, dans laquelle la concentration en polymère hydrophile est de 5 à 40% en poids, de préférence 10 à 25%.

25 20. Suspension de fénofibrate selon la revendication 17, 18 ou 19, comprenant un tensio-actif à une concentration inférieure à 5% en poids.

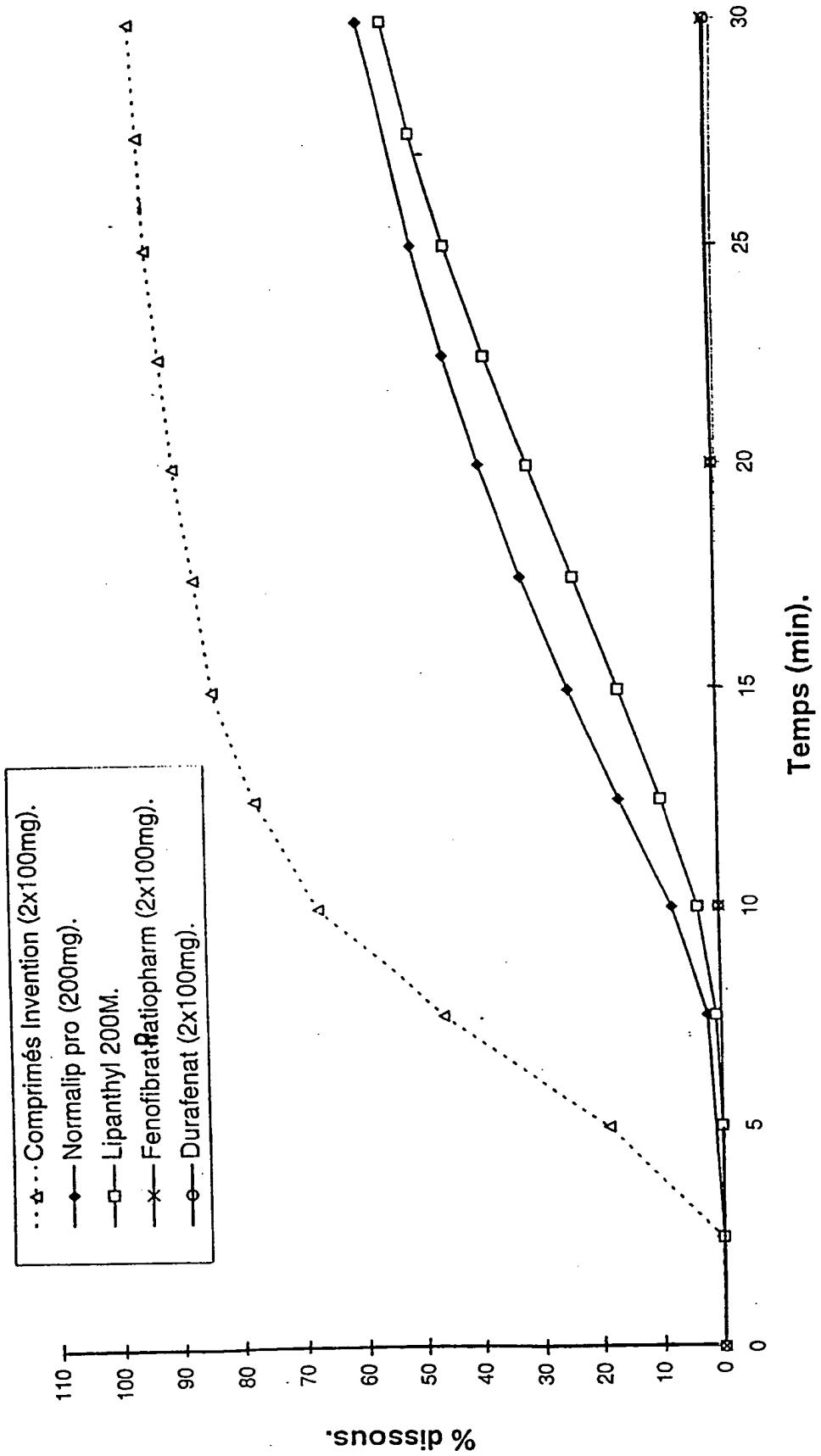
FIG 1



FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

2/2

FIG 2



FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.

PCT/IB 98/00065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6	A61K31/215	A61K31/22	A61K9/16	A61K9/20	A61K9/50
-------	------------	-----------	----------	----------	----------

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 256 933 A (ETHYPHARM) 24 February 1988 see the whole document	1-20
Y	WO 82 01649 A (DESHORS) 27 May 1982 see the whole document	1-20
Y	EP 0 330 532 A (FOURNIER) 30 August 1989 cited in the application see the whole document	1-20
Y	EP 0 519 144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADDELERİ SANAYI A.S.) 23 December 1992 cited in the application see the whole document	1-20

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

17 April 1998

Date of mailing of the international search report

23/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarpioni, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/IB 98/00065

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 256933 A	24-02-88	FR 2602423 A AU 601462 B AU 7660387 A CA 1293194 A DE 3779009 A DK 411887 A JP 2571693 B JP 63048212 A NO 174876 B US 4800079 A US 4961890 A	12-02-88 13-09-90 11-02-88 17-12-91 17-06-92 09-02-88 16-01-97 29-02-88 18-04-94 24-01-89 09-10-90
WO 8201649 A	27-05-82	FR 2494112 A AT 387517 B BE 891129 A DE 3152519 A EP 0065531 A NL 8120434 T	21-05-82 10-02-89 17-05-82 29-12-83 01-12-82 01-10-82
EP 330532 A	30-08-89	FR 2627696 A AU 614577 B AU 2982889 A CA 1322529 A ES 2054040 T JP 1254624 A JP 1984294 C JP 7014876 B US 4895726 A	01-09-89 05-09-91 31-08-89 28-09-93 01-08-94 11-10-89 25-10-95 22-02-95 23-01-90
EP 519144 A	23-12-92	CA 2046364 A AT 156707 T DE 69127275 D DE 69127275 T	06-01-93 15-08-97 18-09-97 12-03-98

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/IB 98/00065

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/215 A61K31/22 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 256 933 A (ETHYPHARM) 24 février 1988 voir le document en entier ---	1-20
Y	WO 82 01649 A (DESHORS) 27 mai 1982 voir le document en entier ---	1-20
Y	EP 0 330 532 A (FOURNIER) 30 août 1989 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-20
Y	EP 0 519 144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADDELERİ SANAYI A.S.) 23 décembre 1992 cité dans la demande voir le document en entier -----	1-20

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 avril 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/04/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scaroni, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doc. Internationale No

PCT/IB 98/00065

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 256933 A	24-02-88	FR 2602423 A AU 601462 B AU 7660387 A CA 1293194 A DE 3779009 A DK 411887 A JP 2571693 B JP 63048212 A NO 174876 B US 4800079 A US 4961890 A	12-02-88 13-09-90 11-02-88 17-12-91 17-06-92 09-02-88 16-01-97 29-02-88 18-04-94 24-01-89 09-10-90
WO 8201649 A	27-05-82	FR 2494112 A AT 387517 B BE 891129 A DE 3152519 A EP 0065531 A NL 8120434 T	21-05-82 10-02-89 17-05-82 29-12-83 01-12-82 01-10-82
EP 330532 A	30-08-89	FR 2627696 A AU 614577 B AU 2982889 A CA 1322529 A ES 2054040 T JP 1254624 A JP 1984294 C JP 7014876 B US 4895726 A	01-09-89 05-09-91 31-08-89 28-09-93 01-08-94 11-10-89 25-10-95 22-02-95 23-01-90
EP 519144 A	23-12-92	CA 2046364 A AT 156707 T DE 69127275 D DE 69127275 T	06-01-93 15-08-97 18-09-97 12-03-98